

**ヒトiPSC ニューロンでの
人工知能AIを用いた
安全性試験・薬理試験
(MEA試験)**

**株式会社テクノプロ
テクノプロ・R&D社
info-rd@technopro.com**

TECHNOPRO
R&D

www.technopro.com/rd/

株式会社テクノプロの社内カンパニー

研究サービス：バイオテクノロジー、化学
リサーチセンター 関東エリア：柏、埼玉、千葉、湘南iParkオフィス
関西エリア：神戸、京都
設立：1988年10月

Gene/Cell
Expression vector
transduced cell
line, gene analysis

Protein
Expression of
recombinant protein
Protein identification
Enzyme assay

Drug screening
System validation
Biochemical assay
Cell-based assay

Cell culture
Toxicology
Skin-Lightening,
Moisturizing, Sebum

Material
compound
polymer synthesis

Peptide
synthesis,
bio-activity assay

Analytical
chemistry

Animal
models

■ 神経科学と創薬 産学連携

- 神経ネットワークの細胞外活動電位を微小電極アレイ (MEA: Microelectrode Array) 及び人工知能を用いて計測し解析
- 脳科学とエレクトロニクスの融合研究で脳機能の解明や創薬研究へ



■ 試験アプリケーション -1-

- (1) 化合物スクリーニング
- (2) 中枢神経毒性・薬理の評価
- (3) 末梢神経を用いた感覚評価
- (4) 動物試験との種差、臨床への外挿性



- ヒトiPSCニューロン各種を活用
- マイクロ電極アレイで微細な細胞外活動電位を検出
- 人工知能及び多変量解析にて毒性評価、イオンチャネルや受容体の薬理評価

製薬企業・バイオテック・大学・研究機関・等

■ 試験アプリケーション -2-

(1) 化合物のフェノタイプスクリーニング (機能や安全性)

- 機能的スクリーニング、短期間で多数評価
- 非侵襲のため、ライブ細胞測定や数日から数週間の長期測定が可能
- Ca^{2+} 光学的測定で困難な、高時間分解能を有する。

(2) 中枢神経毒性・薬理の評価 (人工知能を活用)

- 厳選したヒトiPSCニューロンを使用、50種以上の株を検定済み
- 多彩な神経機能解析法
 - イオンチャネル、受容体に対する作用プロファイリング
 - 電気イメージング: 軸索電位伝搬、ニューロン機能
 - 独自の多変量解析アルゴリズムと人工知能での評価 (特許)
- 臨床前に副作用や薬効を予測

■ 試験アプリケーション -3-

(3) 末梢神経を用いた感覚評価 (人工知能を活用)

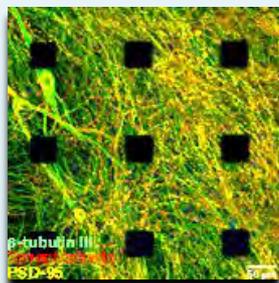
- ヒトiPSC感覚ニューロンを使用
- TRPV1やTRPA1の反応及び温度感受性を評価
- 軸索伝播速度:高時間分解能のCMOS-MEAを用いて信号速度を測定

(4) 動物との種差 及び 臨床への外挿性

■ 動物との種差



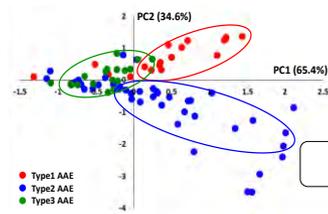
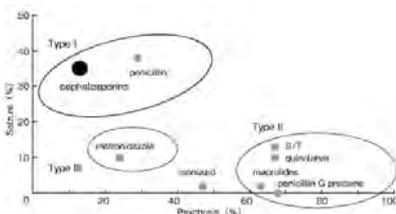
- 臨床以前の段階でヒトiPSCニューロンでの評価、動物試験の削減
- 齧歯類のin vivoで安全な場合でもヒトニューロンで毒性を検出



Human neuron network

■ 臨床への外挿性 (抗生物質での事例)

- ヒトiPSCニューロンで抗生物質が示す臨床副作用の薬剤分類を再現
- 試験化合物の副作用を培養系で予測



In vitro

■ 試験の基盤技術 (抜粋)

- **iPSC神経培養系** : ヒトiPSC大脳ニューロンネットワークの長期培養における生理学的成熟及び薬剤応答 (Scientific Reports, 6:26181, 2016)
- **けいれん毒性**
 - ヒトiPS細胞由来神経細胞における薬物の発作性を判別するための主成分分析 (Toxicological Sciences, 184:265, 2021)
 - けいれんの分類別は可能か (Toxicological Sciences, 179:3, 2021)
 - ヒトiPSC大脳神経ネットワークでのMEAシステムを用いた痙攣誘発物及び抗てんかん薬の毒性評価 (Scientific Reports, 8:10416, 2018)
- **感覚神経** : ヒト iPSC 由来感覚ニューロンと微小電極アレイを用いた in vitro 疼痛試験 (Toxicological Sciences, 188:131, 2022)
- **人工知能** : 薬物の発作性を予測し特定するためのラスタープロット機械学習 (Scientific Reports, 12:2281, 2022)
- **脳オルガノイド** : 微小電極アレイを用いた脳オルガノイドにおける500 Hz未満信号成分の分析 : 前臨床での薬物の発作誘発性評価及び抗てんかん薬スクリーニングのための信頼できる基盤技術 (BBR, 28:101148, 2021)
- **軸索伝播速度と電気フットプリント** : 単一のニューロン及びニューロンネットワークにおける神経ダイナミクス特定のための多彩なリアルタイム細胞活性解析基盤 (Nature Communications, 11:4854, 2020)



■ 神経細胞の培養

培養

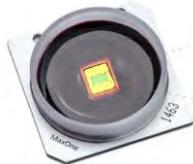
計測

解析

神経回路構築

細胞種	大脳皮質	末梢神経（後根神経節）
ヒトiPSCニューロン	○	○
齧歯類（初期培養）	○	○

- 共培養：ヒトiPSCニューロン及びアストロサイト
- iPSCニューロンの50種を検定、厳選した細胞を使用
- ヒトiPSCニューロンの興奮性/抑制性バランスを最適化

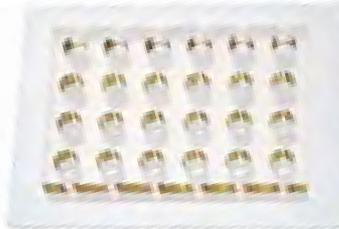


26400 electrodes

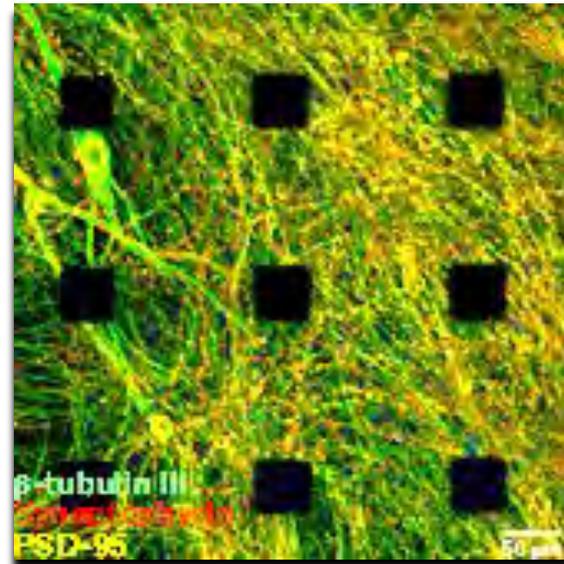


64 electrodes

**24-well/384 electrodes
(16 electrodes/well)**



試験化合物 Modality: 小分子
核酸、抗体、蛋白、細胞、組織
・ご希望に応じた試験項目や解析方法
をご用意



G Tubulin beta III/Tuj1, Neuron
R Synaptophysin, Presynaptic vesicles
Y PSD-95, Synaptic region

■ 被験物質の反応計測

培養

計測

解析

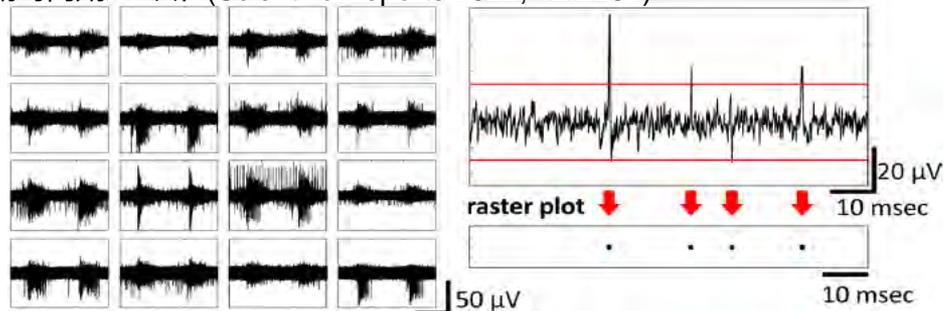
- 中枢神経ネットワークや末梢神経に化合物を添加してMEAシステムにより細胞外活動電位を計測
- スパイク、同期バーストを記録

計測 イオン流入による神経細胞外活動電位をspikeとして計測

電極における周期的同期バーストの典型的電位波形



周期的同期バースト (Scientific Reports 2022, 12:2281)



■ 解析 1 : 活動電位の解析

培養

計測

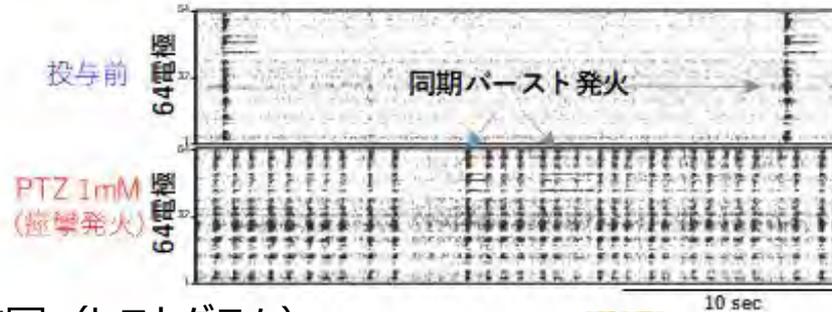
解析
1

(1) ヒストグラム解析 (神経活動の検出)

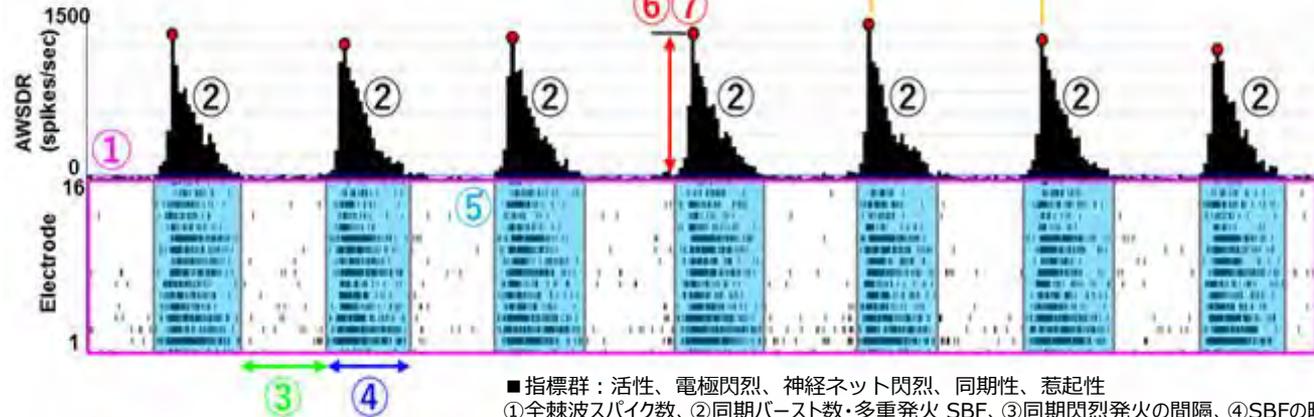
化合物の特性を解明する適切なパラメータの抽出

■ MEAプレート上の神経回路からの薬剤応答

・ラスタープロット



・バースト度数分布図 (ヒストグラム)



■ 指標群 : 活性、電極閃烈、神経ネット閃烈、同期性、惹起性

①全棘波スパイク数、②同期バースト数・多重発火 SBF、③同期閃烈発火の間隔、④SBFの時間、⑤SBF中のスパイク数、⑥SBFの最高度数 MF、⑦MFの変動係数、⑧MF間の時間、⑨MF間の変動係数

■ 解析 2 : 多変量解析

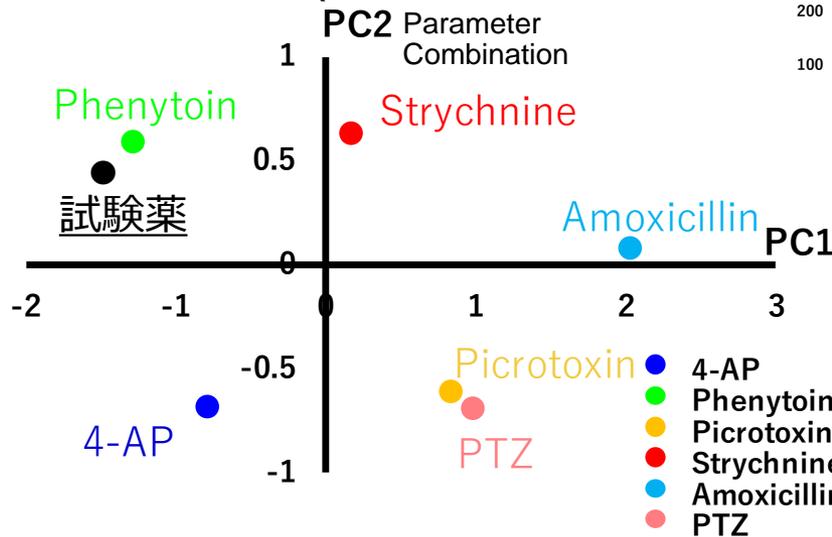


(2) 主成分解析、クラスター解析

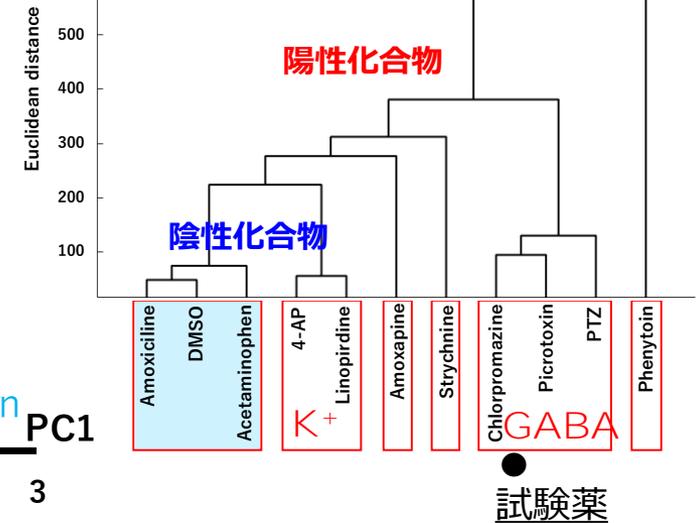
- ・評価の指標となる有効な解析パラメーターセットを設定 (特許)
- ・生理活性物質で200種以上を検討

- ・毒性評価
- ・標的イオンチャネル・受容体の推定
- ・化合物スクリーニング
- ・選定化合物の優先順位付け
- ・動物・ヒトとの相関性

● 主成分解析 (陽性化合物との比較)



● クラスター解析 (MOAや機能等で)



■ 解析 3 : 人工知能AI 解析

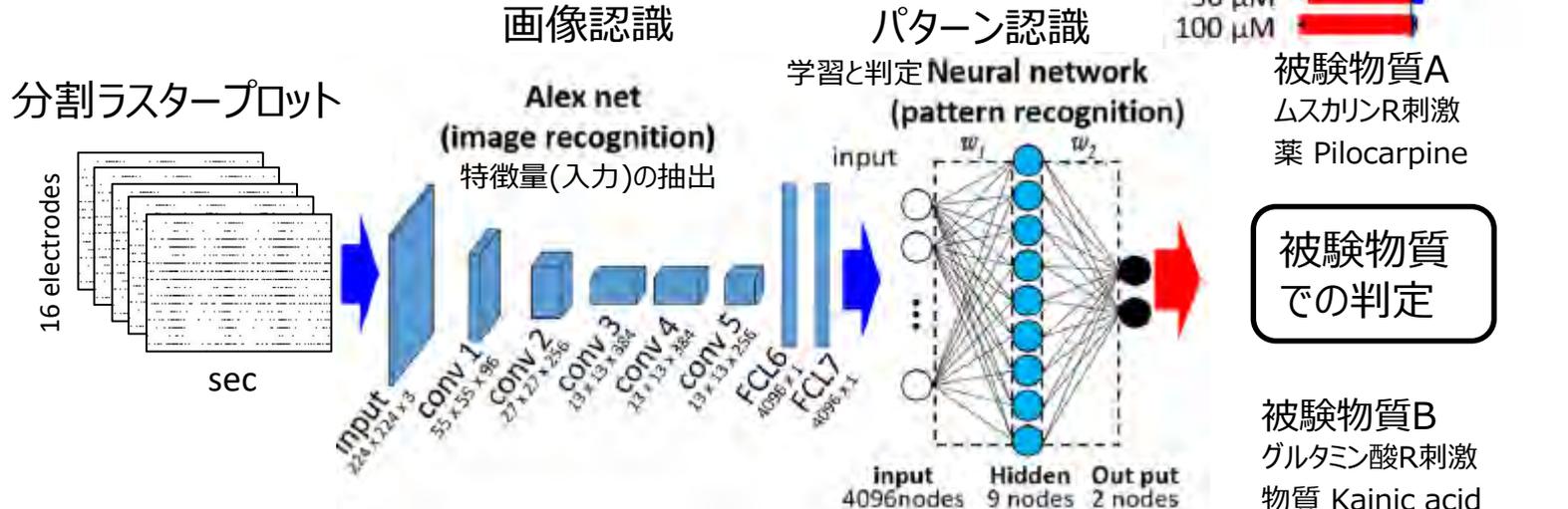
培養

計測

解析
1,2,3

【深層学習】

- 陽性対照化合物データを使い画像認識及びパターン認識
- 重み付け認識で特徴量を抽出
- 多層アルゴリズムを重積、被験物質判定のAI作製 (特許)



【判定】 被験物質と対照化合物の特徴量を識別して、
化合物の機能や毒性を判定

【多変量解析からの優位点】

判定の感度域が広い → 無バースト時でも変化を検出



info-rd@technopro.com
www.technopro.com/en/company/company_info
(in JPN) [www.technopro.com/rd/services/contract/
lineup/pharmacological-evaluation/](http://www.technopro.com/rd/services/contract/lineup/pharmacological-evaluation/)